

ARCHIV
FÜR
KLINISCHE CHIRURGIE

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE

BEGRÜNDET VON

DR. B. VON LANGENBECK
WEIL. WIRKL. GEH. RAT UND PROFESSOR DER CHIRURGIE

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. W. KÖRTE
PROF. IN BERLIN

DR. A. EISELSBERG
PROF. DER CHIRURGIE IN WIEN

DR. O. HILDEBRAND
PROF. DER CHIRURGIE IN BERLIN

DR. A. BIER
PROF. DER CHIRURGIE IN BERLIN

HUNDERTSECHSUNDZWANZIGSTER BAND
MIT 147 TEXTABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE

SIEBENUNDVIERZIGSTE TAGUNG

4. BIS 7. APRIL 1923

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

XXIV. Hodenverpflanzung im Tierexperiment¹⁾ **(nebst klinischen Bemerkungen über Transplantationen** **durch Injektion).**

Von
Dr. med. Hans Kurtzahn,
Assistent der Klinik.

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr. [Direktor: Prof.
Dr. Kirschner].)

Mit 8 Textabbildungen.

Die Urteile über den Wert der Hodentransplantation gehen nicht nur weit auseinander, sondern stehen sich geradezu diametral gegenüber. Diese Verschiedenheit der Meinungen bezieht sich nicht nur auf die Frage nach der Wirksamkeit, dem Nutzen der Hodenüberpflanzung z. B. bei homosexuellen, impotenten, kastrierten oder eunuchoiden Individuen, sondern auch auf die Art und Weise des Zustandekommens behaupteter Erfolge.

Drei Theorien gibt es, durch die ein klinischer Erfolg der Hodentransplantation sich erklären ließe, jede hat ihre Verfechter. Zunächst könnte die Wirkung der Hodenüberpflanzung auf einer im vollen Sinne des Wortes gelungenen Transplantation beruhen, also auf der Übertragung eines Organes, welches im Empfänger nicht nur das Leben, sondern auch die Funktion behält. Fernerhin könnten Erfolge dadurch zustande kommen, daß ein überpflanztes Organ oder seine Teile allmählich oder schnell vom Körper des neuen Wirtes resorbiert werden. Die aufgenommenen Stoffe würden dann entweder direkt oder auf dem Wege der Beeinflussung endokriner Drüsen die erstrebten Wirkungen entfalten. Endlich aber besteht die Möglichkeit, daß ein Teil, wenn nicht die ganze Wirkung der Hodenüberpflanzung, auf Suggestion beruht (*Hammesfahr*). Gewisse mitgeteilte Erfolge, z. B. das Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale, Behaarung, Entwicklung des äußeren Genitalapparates und der Prostata (*Lichtenstern*) lassen sich allerdings schlecht als Wirkung einer Suggestion deuten.

Die Zahl und der Umfang immer wieder mitgeteilter Erfolge der Hodentransplantation beim Menschen sind es, die neue Untersuchung

¹⁾ Vorgetragen am 4. Sitzungstage der 47. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie am 7. IV. 1923.

und Tierexperimente angezeigt erscheinen lassen. Wenn auch die Ergebnisse des Tierexperimentes nicht in vollem Umfang auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden dürfen, so gibt es doch immerhin wertvolle Anhaltspunkte. Es ist kaum denkbar, daß Überpflanzung hochdifferenzierter Organe, wie z. B. des Hodens beim Menschen, gelingen sollten, beim Hunde aber nicht. Exakte Versuche zur Klärung dieser Frage lassen sich beim Menschen in genügender Anzahl nicht vornehmen. Bei Untersuchungen über das Anwachsen und Fortleben transplantiert Hoden ist die histologische Prüfung des Transplantates zu fordern. Ein einwandfreies Bild wird sich nur durch Serienuntersuchungen erzielen lassen, bei denen die Transplantate zu verschiedenen Zeiten entfernt und geprüft werden. Nur durch Serienuntersuchungen können die mannigfachen Zufälligkeiten bei Transplantationen, z. B. Schädigung des Transplantates, des Mutterbodens, Sickerblutungen im Wundbett, geringe Infektionen, bei der Beurteilung des Enderfolges ausgeschaltet werden. Gewiß läßt auch das histologische Verhalten der exstirpierten Transplantate keine sicheren Schlüsse auf deren klinische Wirksamkeit zu, wohl aber auf die *Art des Zustandekommens* eines etwa beobachteten Erfolges. Hodenstücke, die nach einiger Zeit trotz aseptischen Einheilens nekrotisieren, werden nicht die Dauerwirkung eines lebenden Organes entfalten können. Ihre Wirkung kann daher, wenn sie überhaupt vorliegt, nur durch Resorptionsvorgänge erklärt werden.

Bei der Durchsicht der Literatur in den letzten Jahren über diese Frage nimmt es wunder, wieviel optimistischer ausländische Autoren über die Wirksamkeit solcher Überpflanzungen urteilen als deutsche. Es ist nicht meine Absicht, eine ausführliche Literaturübersicht zu geben, diese ist in *Haberlands* letzter Arbeit zu finden. Nur einige Arbeiten der letzten Jahre seien erwähnt, welche die Probleme der Hodentransplantationen besonders erkennen lassen.

McKenna und *Charles Morgan* z. B. teilen mit, daß sie bei einem 26jährigen Patienten, dem beide Hoden, die Nebenhoden und auch eine Niere wegen Tuberkulose entfernt wurden, auf seinen Wunsch hin einen von einem anderen Kranken entnommenen Bauchhoden frisch implantierten. Die eine Hodenhälfte wurde als ganzes Stück in das rechte Scrotum versenkt, die andere Hälfte in mehrere Scheiben zerschnitten und in die linke Tunica vaginalis verlagert. Die Autoren geben nun an, daß bereits 24 Stunden nach der Operation das blühende Aussehen des Pat. aufgefallen sei und daß er schon 4 Tage nach dem Eingriff sexuelle Wünsche geäußert habe. Nach 7 Monaten sei auch eine Verstärkung des Haar- und Bartwuchses aufgetreten.

In einer ungarischen Veröffentlichung von *Ernö Pfeiffer* wird mitgeteilt, daß bei einem 33jährigen Homosexuellen die Hodenimplantation in einer Weise vorgenommen sei, die angeblich jeden suggestiven Einfluß ausschloß. Eine Kastration war nicht vorausgegangen. Der Hoden wurde in die Muskelscheiben der geraden Bauchmuskeln implantiert. Der Pat. gab an, daß er 3 Tage nach der Überpflanzung heterosexuelle Neigungen verspürt habe und sogar wieder imstande sei, normalen Geschlechtsverkehr auszuüben. Die homosexuellen Neigungen

seien nicht mehr hervorgetreten. Er habe sich verlobt und hege Befürchtungen, ob er sich nicht geschlechtlich infiziert habe.

Lydston teilt ebenfalls zwei bemerkenswerte Fälle mit. Im ersten handelt es sich um einen 34jährigen jungen Mann von femininem Typus, der sich niemals sexuell betätigt hatte und unter seelischer Depression litt. Seine Geschlechtsorgane standen auf der Entwicklung eines 1jährigen Kindes. Es wurde ein Hoden scrotal implantiert. Dieser Hoden war 24 Stunden nach dem Tode eines jungen Mannes entnommen und 30 Stunden aufbewahrt. Trotzdem sei der Erfolg erstaunlich gewesen, die Achsel- und Schamhaare seien gewachsen, ebenso die Barthaare. 8 Wochen nach der Operation seien häufige und kräftige Erektionen aufgetreten und wenige Wochen später sei sogar der Coitus ausgeübt worden. 4 Monate später habe sich Pat. verheiratet. — *Lydston* weist besonders darauf hin, daß sich unter dem Einfluß der Implantation die eigenen Hoden des Pat. erheblich entwickelt hätten, und sieht besonders darin den Grund für den auffallenden und andauernden Erfolg. Der andere Fall betrifft einen 36jährigen Mann, dem vor 6 Jahren wegen Hodentuberkulose beide Hoden entfernt werden mußten. Eine vor 2 Jahren vorausgegangene Hodenimplantation führte zu keinem größeren Erfolge. Es wurde die Überpflanzung des Hodens eines 16jährigen Jünglings vorgenommen, die diesmal sehr erfolgreich gewesen sei. Nach $\frac{3}{4}$ Jahren habe Pat. geschrieben, daß er sich vollkommen verändert fühle, 26 Pfund an Gewicht zugenommen habe und über ausgesprochenen Geschlechtstrieb verfüge.

Wennschon diese als Beispiele mitgeteilten Erfolge nicht ohne Skepsis betrachtet werden können, so ist die Mitteilung von *Roberto Falcone*, der ähnliche Wirkungen beim Menschen sogar durch Überpflanzung von Tierhoden erzielte, noch erstaunlicher. *Falcone* wurde durch die Untersuchungen von *Voronoff* zu Implantationen angeregt. Er verpflanzte Widderhoden unter die Bauchhaut bei älteren Männern. Bei einem 74jährigen Mann, welcher schon seit 6—8 Jahren keinerlei geschlechtliche Erregung empfunden hatte, sei bereits am 7. Tage eine Erektion aufgetreten, die sich später täglich wiederholt habe. Auch die Libido und die Potenz sei in hohem Grade angefaßt. Dieser Effekt der Implantation habe angehalten, obwohl im Laufe von längstens 5 Wochen das Implantat ausgestoßen wurde (!). Die Hoden der Operierten hätten eine gewisse Vermehrung der Konsistenz, der Größe und der Empfindlichkeit gezeigt.

Sergio Voronoff hat eine größere Anzahl von Überpflanzungen von Ovarien und Hoden bei Tieren vorgenommen und 1917 auf dem französischen Kongreß für Chirurgie über seine Experimente berichtet. Eine eigentliche Organüberpflanzung mit Gefäßnaht der Arterie und Vene hält *Voronoff* nicht für nötig. Er hat die Hoden in die Tunica vaginalis implantiert. Überaus bemerkenswert sind seine Resultate: Alte und kastrierte Tiere hätten sich nach der Transplantation wieder entwickelt und die Weibchen gesucht. „Einem alten Bock von 12 bis 14 Jahren, der zitternd auf seinen Füßen stand, an seniler Inkontinenz des Urins litt, implantierte Verf. 4 Fragmente der Testikel eines jungen Bockes in der eben beschriebenen Weise. 2 Monate danach war das Tier wie umgewandelt und besprang ein junges Schaf, das ein kräftiges Lamm von ihm warf.“ Nach Entfernung des implantierten Testikels habe der Bock wieder rasch zu altern begonnen und eine neue Implantation habe wieder zu gutem Erfolge geführt. *Voronoff* teilt noch mehr ähnliche Beispiele mit. Er legt Wert darauf, zur Überpflanzung die Testikel junger Individuen zu benutzen. Da die Beschaffung gesunder junger Testikel beim Menschen schwierig ist, so hat *Voronoff* die Hoden höherer Affen zur Überpflanzung benutzt. Er meint, daß diese den menschlichen in ihrer Physiologie so nahe stehen, daß eine Transplantation der Testikel gelingen kann und ein Erfolg zu erwarten steht. Verf. hat z. B. einem 75jährigen senilen Eng-

länder einen Schimpansenhoden überpflanzt, und nach 9 Monaten habe dieser Engländer das Bild eines robusten Mannes mit allen Zeichen der Kraft und Energie ergeben. Auch die Schilddrüse hat *Voronoff* von Tier auf Mensch angeblich mit gutem Erfolge überpflanzt, so z. B. einem myxödematösen Knaben von 14 Jahren die Schilddrüse eines Pavians. Nach einem Monat sei eine Besserung im Befinden des Knaben eingetreten. Das Ödem sei verschwunden und die Intelligenz habe sich so entwickelt, daß er von den untersuchenden Militärärzten zum Militärdienst im Kriege ausgehoben werden konnte. Ein anderes Mal hat *Voronoff* die Schilddrüse eines Schimpansen zum gleichen Zweck benutzt, späterhin hat er, da keine Affen zur Verfügung standen, einen Teil der mütterlichen Schilddrüse eingepflanzt ohne so guten Erfolg wie mit der Affenschilddrüse (!), was der Autor der größeren Jugend der Affen zuschreibt.

Déjace berichtet über die Ergebnisse histologischer Untersuchung bei den Transplantationsversuchen *Voronoffs* an Ziegen und Schafen. Er kommt zu dem Schluß, daß das Hodengewebe eine bemerkenswerte Transplantationsfähigkeit besitzt, wie die mikroskopische Untersuchung bis zu 14 Monate alter Transplantate ergab. Im Zentrum seien allerdings Degenerationserscheinungen aufgetreten, die Peripherie habe jedoch Lebensfähigkeit bewahrt. Die Überpflanzung in die Hodensäcke oder in die Scheidenhäute des Hodens habe bessere Resultate ergeben als diejenige unter die Haut und das Peritoneum. *Déjace* hebt ferner hervor, daß die stückweise Überpflanzung bessere Resultate ergeben habe als die Transplantation des ganzen Organes, da die Tunica albuginea die Ernährung erschwert. Was die klinische Wirksamkeit der Überpflanzung anbetrifft, so kommt *Déjace* zu einer ähnlichen Beurteilung wie *Voronoff*. Die Überpflanzung führe zu einer vollständigen Beeinflussung des Organismus, wie sie der normale Testikel ausübt, und bringe die Geschlechtscharaktere wieder in die Erscheinung, welche durch Kastration oder Alter vernichtet sind. Bei Weibchen konnte kein bemerkenswerter Einfluß der Transplantation festgestellt werden. Es entwickelten sich keine männlichen sekundären Merkmale nach der Hodenüberpflanzung. *Déjace* geht in seinem Optimismus so weit, daß er meint, man müsse sich die Frage vorlegen, ob es nicht möglich sei, auch beim Menschen auf dem Wege der Hodentransplantation das Leben zu verlängern, da der Mangel an innersekretorischer Tätigkeit des Hodens bestimmend für den physischen und psychischen Verfall des Individuums sei.

Zu einer solch optimistischen Bewertung erzielter Resultate haben sich inländische Autoren nicht bekannt. Immerhin sind auch hier befürwortende Stimmen zu verzeichnen. *Rohleder* z. B. meint, daß durch die Überpflanzung frisch extirpierter kryptorchischer Menschenhoden eine Dauerwirkung erzielt werden könne gegenüber der fraglichen und kurzdauernden Wirkung von organotherapeutischen Hodenpräparaten. *Lichtenstern* kommt in mehreren Publikationen zu dem Schluß, daß sich sowohl bei Ausfallserscheinungen nach Kastration wie bei Eunuchoidismus wie auch bei angeborener Homosexualität durch die freie Hodentransplantation offenkundige Erfolge erzielen lassen. Er pflegte die Überpflanzung in der Weise vorzunehmen, daß er je eine Hälfte des Hodens in die Muskulatur der Inguinalgegenden verpflanzte.

Kritischer urteilt *Mühsam*, der in den Jahren 1918—1921 6 freie Hodentransplantationen bei 5 Patienten vornahm. In 3 Fällen erzielte er eine günstige Wirkung, 2 Fälle führten zu Mißerfolgen. *Mühsam* ist der Meinung, daß das Verfahren in den einzelnen Fällen weiterhin geprüft werden müßte, um über den Wert oder Unwert der Hodenüberpflanzung entscheiden zu können. 1921 teilte *Mühsam* einen Fall mit, bei dem der späte Eintritt des Erfolges im Hinblick auf das von uns und anderen nachgewiesene relativ schnelle Zugrundegehen der

Hodensubstanz besonders auffallend ist. Bei einem Homosexuellen trat nach der Hodenüberpflanzung nach anfänglicher Besserung bald ein Rückfall auf. Erneute Hodenüberpflanzung führte nur zu einer ganz vorübergehenden Besserung. Dann aber nach *Jahresfrist* sei es zu einer plötzlich einsetzenden und nun anhaltenden Besserung gekommen.

Auf dem letzten ungarischen Chirurgenkongreß berichtete *Ernö Pfeiffer* von einem Homosexuellen, bei dem durch Hodentransplantation voller Erfolg erzielt worden sei. *Th. v. Mutschenbacher* begrenzte an gleicher Stelle den Indikationsbereich der Hodenimplantation. Er hält sie angezeigt in folgenden Fällen: 1. Reimplantation kryptorchischer und solcher tuberkulöser Hoden, bei denen Teile gesund sind. 2. Homoiotransplantationen bei Totalkastraten, Homosexuellen und bei nicht hypophysären Formen der Dystrophia adiposo-genitalis. Wichtiger als die Überpflanzung sei aber die Erhaltung funktionsfähigen Hodengewebes.

Es fehlt aber nicht an ablehnenden Urteilen. Sie stehen zu den optimistischen Veröffentlichungen in so schroffem Gegensatz, daß eine Überbrückung der Ansichten ausgeschlossen erscheint. *Kreuter* stellt fest, daß nach den Untersuchungen von *Förster*, *Stanley*, *Enderlen* wie auch nach seinen eigenen Erfahrungen nicht daran zu zweifeln sei, daß transplantierte Hoden zugrunde geht. Wenn trotzdem Fälle berichtet werden, wo z. B. Homosexuelle durch Hodentransplantationen geheilt wurden, so meint er, daß jedenfalls in einer ganzen Reihe dieser Fälle der Erfolg nicht im Sinne einer spezifisch sezernierenden Keimdrüse aufzufassen sei. Interessant ist ein Versuch, den *Kreuter* anstellte. Er überpflanzte einem doppelseitigen Kastraten, der früher heterosexuelle Empfindungen hatte, den mikroskopisch völlig normalen Hoden eines ausgesprochen Homosexuellen. Der Hoden heilte glatt ein, eine Umstimmung trat nicht ein. Ebenso wenig war ein Erfolg zu beobachten, als dem Homosexuellen anstatt des entfernten Hodens ein fremder Leistenhoden implantiert wurde. *Kreuter* ist der Überzeugung, daß die Wirkung der Hodentransplantation auf dem Wege der Suggestion zustande kommt. *Bolognesi* teilt ebenfalls mit, daß sich Hodentransplantat in kurzer Zeit in reines Bindegewebe und Granulationsgewebe umwandelt. Im Tierversuch hat er in keinem Fall eine Änderung des Allgemeinzustandes oder des Sexualvermögens bei Tieren beobachten können, auch die eigenen Hoden der Tiere bleiben unverändert. *Hammesfahr* hält es auf Grund seiner Erfahrungen ebenfalls für das wahrscheinlichere, daß der ganze Erfolg auf Suggestion beruhe. Die andere Möglichkeit bestünde darin, daß das der Resorption anheimfallende Hodengewebe eine stimulierende Wirkung auf etwaige vikariierend eintretende endokrine Drüsen habe, deren Tätigkeit dann die Ausfallserscheinungen beseitige. Interessant ist der Verlauf einer Transplantation von *Hammesfahr* nach der *Lichtensternschen* Vorschrift. Nach 10 Tagen völliger Reaktionslosigkeit trat über dem Transplantat eine ganz leichte Schwellung auf, welche innerhalb einiger Tage erweichte. „Ich eröffnete nun diese weiche Stelle und fand unter der noch leidlich erhaltenen Albuginea die ganze Kuppe der Hodenhälften erweicht und nekrotisch.“ Nach weiteren 10 Tagen mäßig serös-eitriger Sekretion schloß sich die kleine Wunde ohne weiteres. Es ist dieses ein Vorgang, den wir bei unseren eigenen tierexperimentellen Überpflanzungen auch nicht selten beobachten konnten.

Haberland hat aus dem Hoden männlicher Kaninchen dünne keilförmige Stücke excidiert und überpflanzt und gibt an, daß die überpflanzten Stücke nach einiger Zeit zugrunde gegangen seien, wenn sich auch das Gewebe ziemlich lange gehalten habe. Er gibt die Möglichkeit zu, daß vielleicht durch die Zerfallsprodukte andere endokrine Drüsen zur Sekretion angeregt werden könnten, die dann vikariierend einträten.

Enderlen hat die erwähnten degenerativen und regressiven Veränderungen

bei transplantierten Hoden auch bei 2 Fällen beobachtet, bei denen eine Autotransplantation vorgenommen wurde. Er kommt zu dem Schluß, daß selbst bei den günstigsten Arbeitsbedingungen die Hodentransplantation keine Aussicht auf Erfolg bietet. Er lehnt die Möglichkeit der erfolgreichen Hodentransplantation ab und stellt die Forderung auf, daß zum Beweise von dem Gelingen von Hodentransplantation das mikroskopische Präparat überpflanzten Gewebes in Einheilung nachgewiesen werden müsse.

Aus dieser orientierenden Übersicht der jetzt über die Hodentransplantation herrschenden Meinungen heben sich einige Fragen besonders heraus. Die Hauptfrage lautet: *Ist es überhaupt möglich, transplantiertes Hodengewebe am Leben zu erhalten, sei es, daß es autoplastisch, sei es, daß*

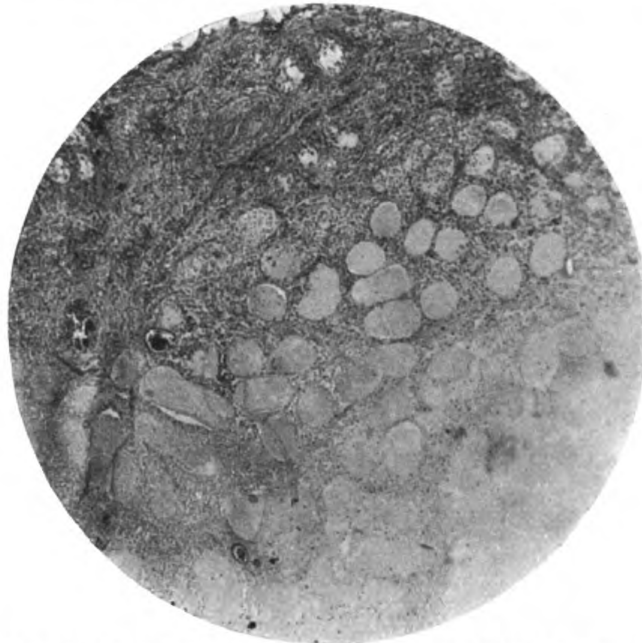


Abb. 1. $\frac{1}{4}$ Hoden im Stück in Rückenmuskulatur auf Kastraten homoioplastisch verpflanzt (Versuch 18). Primäre Einheilung. Transplantat nach 11 Tagen entfernt.

es homoplastisch überpflanzt wird? Die verneinenden Urteile der Mehrzahl deutscher Autoren wollen wir im Tierexperiment nachprüfen. Ferner wollen wir untersuchen, ob die bisherige Überpflanzungstechnik verbessert werden kann.

Wir haben zunächst die Überpflanzungsversuche in der bisherigen Technik beim Hunde nachgeprüft und über das Einheilen und weitere Verhalten des Transplantates Beobachtungen und histologische Untersuchungen angestellt. Wir haben Hodenstücke in die Muskulatur subcutan und intraperitoneal verpflanz, autoplastisch und homoplastisch, und zwar auf den Kastraten wie auf den normalen Hund. Von Anfang an sollten aber diese Versuche nur zu Vergleichen dienen.

Von Bedeutung erschien uns die zweifelsfreie Bestätigung einer oft gemachten Beobachtung, daß nämlich die besser ernährten Randab-

schnitte eines Transplantates oft, wenn auch nicht immer, noch einige Zeit ein „relatives“ Leben führen, wenn die Bezirke im Zentrum bereits lange der Nekrose verfallen sind (Abb. 1 u. 2). Der Wunsch ist daher verständlich, das Transplantat in möglichst kleinen Stücken in den Wirtskörper zu verpflanzen, um eine möglichst große Oberfläche, also gute Ernährungsverhältnisse zu schaffen, und wenn auch nicht eine dauernde Erhaltung des Lebens des Transplantates zu erzielen, so doch das Überleben einer möglichst großen Gewebsmenge für eine möglichst lange Zeit zu erreichen. *Enderlen* empfahl aus solchen Erwägungen heraus, Einschnitte in zu transplantierende Gewebsstücke anzulegen, ein Ver-

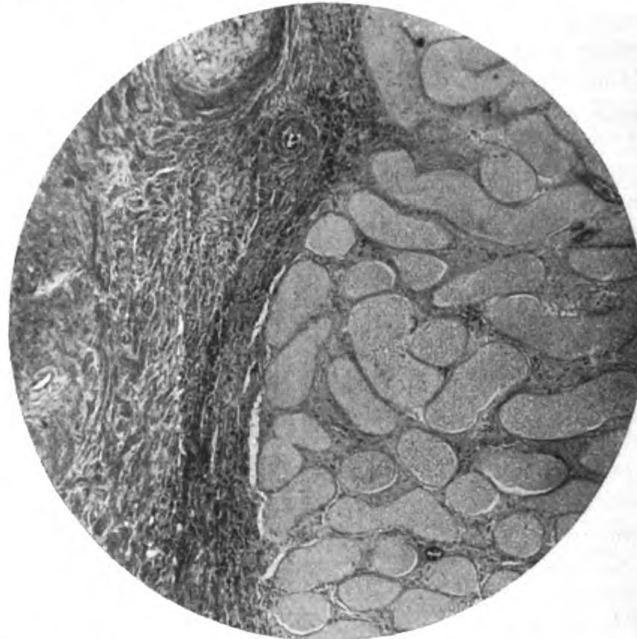


Abb. 2. $\frac{1}{4}$ Hoden im Stück in Rückenmuskulatur homoioplastisch verpflanzt (Versuch 7). Primäre Einheilung. Transplantat nach 36 Tagen entfernt.

fahren, das *Lexer* wegen Gewebsschädigung ablehnt. *Cramer* höhle Ovarien vor der Transplantation aus, um auf diese Weise den bald der Nekrose anheimfallenden zentralen Teil auszuschalten. Am zweckmäßigsten erscheint die Überpflanzung dünner Gewebsslamellen, bei denen theoretisch ein zur Nekrose vorausbestimmtes Zentrum nicht mehr vorhanden ist. Die Schaffung großer Wundflächen im Transplantat und die auf diese Weise entstehende Zerstörung einer großen Anzahl von Zellen sind die Nachteile dieser Methode, Nachteile, deren Beseitigung nicht denkbar ist. Ein weiterer Übelstand besteht in der vermehrten Schädigung des Mutterbodens. Zur Transplantation eines größeren Gewebstückes in vielen kleinen Lamellen ist natürlich eine ausgiebigere Freilegung des Mutterbodens erforderlich als bei der Überpflanzung in einem kompakten Stück, oder man muß an mehreren

Stellen gleichzeitig transplantieren. Dieser Nachteil ist geeignet, die praktische Anwendung derartiger flächenförmiger Überpflanzungen am Menschen sehr einzuschränken. Man wird besonders bei der Hodenüberpflanzung, deren Wirkung und Wirkungsmechanismus so umstritten ist, nicht ohne weiteres der Meinung sein dürfen, daß eine dünne Hodenlamelle bei der Implantation dieselbe Wirkung entfaltet wie ein transplantiertes ganzes Organ. Ein solches Vorgehen hätte nur dann eine Berechtigung, wenn das Anwachsen und Fortleben der in dünner Schicht überpflanzten Hoden feststünde, eine Ansicht, die nicht zutrifft.

Da es nicht bewiesen ist und auch zunächst nicht bewiesen werden kann, daß die behaupteten Erfolge dem zeitweisen Fortbestand einer relativen Lebensfunktion der Randabschnitte zuzuschreiben sind, hat man mit der Wahrscheinlichkeit zu rechnen, daß die Wirkung lediglich oder doch größtenteils auf der Resorption der allmählich absterbenden Hodensubstanz beruht, man muß daher entsprechend handeln. Da es wahrscheinlich ist, daß die Wirkung in einem Verhältnis zu der in der Zeiteinheit resorbierten Menge steht, so muß bei reichlicher Transplantation von Hodengewebe eine konzentrierte, aber auf einen kurzen Zeitabschnitt beschränkte Wirkung erwartet werden, und erweist sich das als richtig, so müßte man, um eine über längere Zeit ausgedehnte Dauerwirkung zu erzielen, immer wieder schubweise Transplantationen ausführen.

Die Injektionsmethode.

Ein Verfahren, das den aufgestellten Forderungen, nämlich denkbar feinsten Verteilung des Transplantates im Mutterboden und damit Schaffung möglichst vieler guter Randabschnitte bei denkbar geringster Schädigung des Mutterbodens, in großem Umfange gerecht wird und das sich ohne besonderen operativen Eingriff beliebig oft wiederholen läßt, glaube ich in der *Injektionsmethode* gefunden zu haben. Nicht allein Hoden, der hier nur als Beispiel dient, sondern Schilddrüse, Nebenniere, Milz, überhaupt fast alle Körpergewebe lassen sich in geschabtem Zustande mittels mittelstarker Kanüle ohne Schwierigkeit injizieren. Bei solch weichen Geweben, wie es die Hodensubstanz darstellt, gelingt die Injektion sogar vermittels einer gewöhnlichen Spritze. In der großen Mehrzahl unserer Versuche bedienten wir uns einer Paraffinspritze, in letzter Zeit des Instrumentes, welches *Pels-Leusden* zur Epithelinjektion angegeben hat.

Besprechen wir zunächst einen Nachteil der Methode, der auf der Hand liegt: die Schädigung bei der Präparation des Transplantates. Diese Schädigung ist ohne jeden Zweifel bedeutend. Hervorgehoben muß aber werden, daß eine feine Verteilung eines Gewebes ohne Schädigung nicht möglich ist und daß eine solche bei dem Schneiden dünner

Scheiben ebenfalls nicht zu vermeiden ist. Wie groß die Schädigung des zu überpflanzenden Hodens bei der Injektionsmethode ist, kann aus nebenstehendem Mikrophotogramm entnommen werden, welches die Konfiguration der Hodensubstanz zeigt, wenn sie eben die Spritze und eine dünne Kanüle passiert hat (Abb. 3). Man erkennt, daß eine ganze Anzahl von Hodenkanälchen fast unverletzt ist. Nicht das Organgefüge, sondern die einzelnen Zellen müssen als die Träger des Lebens und der inneren Sekretion angesehen werden. Die Frage liegt also so: Besitzen die vielen unversehrten Zellen, nachdem sie von der Ernährung durch ihren ursprünglichen Wirt losgelöst sind, genügend Lebensfähig-



Abb. 3. Hodensubstanz geschabt und durch Kanüle gespritzt.

keit, um unter den denkbar besten Bedingungen in einem neuen Wirtskörper ihr Leben fortzusetzen? Diese besten Bedingungen für das Einheilen erscheinen bei der Überpflanzung durch Injektionen gegeben. Keine Nahtlinie befindet sich über dem Transplantat. Die Gefahr der Infektion ist behoben und die bei der bisher geübten Überpflanzung nicht selten beobachtete Ausstoßung des Transplantates abgewandt. Die Forderung der idealen ersten Wundverklebung des Transplantates mit dem neuen Wirtskörper ist erfüllt, die Ernährung der überpflanzten Zellen sichergestellt. *Lexer* hebt hervor, daß, je rascher und sicherer diese Wundverklebung geschieht, desto eher die Möglichkeit einer genügenden Ernährungszufuhr besteht. Blutansammlungen zwischen Transplantat und Mutterboden, die bisher nicht selten das Einheilen des Transplantates verhinderten, sind bei vorsichtiger Injektion nahezu

ausgeschlossen. Die Blutstillung im Mutterboden fällt fort, keine Ligaturen verhindern mehr die erste Wundverklebung. Wie gut eine solche innige Verklebung in der Tat erfolgt, ist aus Abb. 4 ersichtlich.

Bei unseren Versuchen haben wir uns bemüht, Überpflanzungen mit möglichster *Schnelligkeit* auszuführen, ein Umstand, auf dessen Bedeutung bei Anwendung von Transplantationen u. a. *Christiani* hinwies. Einzelheiten der Technik sind aus den Protokollen zu ersehen, auf einige Punkte, deren Beachtung wir uns zur Regel machten, sei aber kurz hingewiesen. Spender wie Empfänger wurden gleichzeitig zur Vornahme der Überpflanzung vorbereitet. Nach Gewinnung des Hodens wurde sofort die

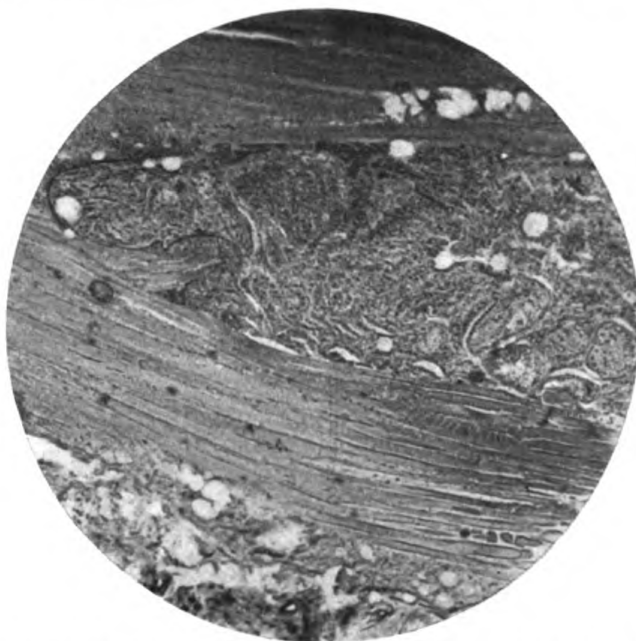


Abb. 4. Hodensubstanz durch Injektion intramuskulär transplantiert. Gleich darauf Entnahme.

Transplantation vorgenommen, ohne daß man sich zunächst mit der Entnahmewunde beschäftigte. Ein Assistent vernähte sie während der Transplantation. Besonders sorgfältig wurde die *Abkühlung* des Hodens vermieden. Alle zur Überpflanzung benutzten Instrumente befanden sich in physiologischer Kochsalzlösung von Körpertemperatur. Der Hoden wurde nach seiner Entnahme mit Cooperscher Schere von dem Nebenhoden befreit, gespalten und mit der Tunica albuginea auf eine angewärmte Porzellanschale gelegt. Mit einem bauchigen Skalpell ließ sich sodann die weiche Hodensubstanz aus der derben Hodenhülle ohne jede Schwierigkeit ausschaben. Der so gewonnene Hodenbrei wurde in die angewärmte Spritze gefüllt und die Injektion vorgenommen. Wir haben nie mit besonders dicken Kanülen gearbeitet. Durch eine Kanüle, wie sie zur Lokalanästhesie benutzt wird, läßt sich die Hoden-

substanz ohne jede Schwierigkeit mittels der Paraffinspritze oder der Epithelbreispritze von *Pels-Leusden* injizieren. Im Interesse einer möglichst geringen Schädigung des Transplantates haben wir aber Kanülen von etwas größerem Durchmesser benutzt, deren Lumen sich etwa auf der Mitte zwischen einer feinen Lokalanästhesiekanüle und einer dünnen Lumbalanästhesienadel hält.

Überpflanzungen haben wir in 39 Einzelversuchen vorgenommen. Parallel mit diesen Injektionsüberpflanzungen haben wir uns auch der bisherigen Technik der Implantation in Stücken unter die Haut, unter die Fascie und in die Muskulatur und freie Bauchhöhle bedient. Nach der Injektionsmethode wurden außer Hoden auch Milz und Schilddrüse unter die Haut, unter die Fascie, in die freie Bauchhöhle, in die Muskulatur überpflanzt und nach Anlegen einer kleinen Laparotomie auch in Leber und Milz.

Operationsprotokolle und Resultate.

15. VIII. 1922. Hund A. Mittelgroßer Rüde. Mischrasse. Scopolamin-Morphiumvorbereitung. Äthernarkose. Rückenlage. Querschnitt durch das Scrotum. Freilegung und Eröffnung der Tunica vaginalis. Abbinden der Gefäße und des Vas deferens. Entfernung der Hoden. Von einem Assistenten wird die Tunica vaginalis geschlossen und die Wunde gut vernäht. Indessen wird ein Hoden vom Nebenhoden befreit und halbiert. Sämtliche Instrumente und Schalen sind auf Körpertemperatur angewärmt. Auf ein Porzellanschälchen wird der Inhalt des Hodens ausgeschabt. Das weiche, nahezu zerfließliche Gewebe wird in eine Spritze mit mitteldicker Kanüle gefüllt (Paraffinspritze), läßt sich sehr leicht injizieren.

Versuch 1. Injektion der Substanz eines Drittels Hoden in Rückenmuskulatur desselben Hundes. Darauf sofortige Probeexcision, deren histologische Untersuchung folgendes ergibt: Das Hodengewebe breitet sich in ziemlich dünnen Schichten zwischen den Muskelfasern aus. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Injektion nicht an einer Stelle bei ruhig gehaltener Kanüle erfolgt, sondern wenn die Kanülenspitze ähnlich wie bei der Lokalanästhesie langsam durch die Muskulatur während der Injektion hin- und hergeschoben wird; ein Bluterguß, der das eingespritzte Hodengewebe von dem ernährenden Körpergewebe des neuen Wirtes trennt, ist nicht vorhanden (siehe Abb. 4).

Versuch 2. Injektion eines weiteren Drittels Hodensubstanz in die Bauchhöhle desselben Hundes. Ergebnis: Bei der am 1. X. vorgenommenen Autopsie des Hundes ist keine Hodensubstanz in der Bauchhöhle nachweisbar. Das Peritoneum ist glatt und spiegelnd. Die Hodensubstanz ist demnach resorbiert.

Versuch 3. Injektion eines weiteren Drittels Hodensubstanz in gleicher Technik unter die Rückenhaut desselben Hundes. Ergebnis: Am 20. IX. 1922 wird die Stelle excidiert und histologisch untersucht. Es ergibt sich das Vorhandensein von einzelnen Rundzelleninfiltrationen. Hodenelemente sind nicht mehr nachzuweisen, es finden sich geringe Extravasate roter Blutkörperchen.

Hund B. Mittelgroßer Rüde. Mischrasse. Ist indessen nach Scopolamin-Morphiumvorbereitung narkotisiert. Es wird eine kleine Laparotomie von 5 cm Länge in der Mittellinie angelegt. Durch Verziehen der Bauchdecken werden Leber und Milz in das Gesichtsfeld gebracht.

Versuch 4. Injektion von einem Viertel Hodenmasse mittels Kanüle in Milz, wobei auf möglichst feine Verteilung Rücksicht genommen wird.

Versuch 5. Injektion von einem Viertel Hodenmasse in die Leber in derselben Technik. Gewählt ist eine Stelle am vorderen Leberrand in der Gegend des Lig. falciforme, um diese Stelle möglichst leicht bei der Entnahme wieder auffinden zu können. Bei der Autopsie des Hundes am 20. IX. 1922, also nach Ablauf von etwa 5 Wochen, war die in die Milz vermittels Injektion überpflanzte Hodenmasse weder makroskopisch noch mikroskopisch nachweisbar, ebenso gelang es auch nicht, Hodensubstanzteile noch in der Leber nachzuweisen. Es fanden sich keinerlei Entzündungserscheinungen, auch kein Hämatom.

Versuch 6. Ein Viertel Hoden wird im *Stück* in die freie Bauchhöhle versenkt. Schluß der Bauchwunde.

Ergebnis: Der Hoden fand sich nach 5 Wochen am 20. IX. 1922 in der Gegend des Coecums adhärent. Er war stark verkleinert. Die histologische Untersuchung ergab völligen Zelltod des spermatogenen Zellapparates und sehr hochgradige Nekrose auch des Zwischengewebes mit geringer Leukocytenwanderung.

Versuch 7. An der linken Rückenseite des Hundes B. wird ein bogenförmiger 8 cm langer Schnitt angelegt. Nach Spaltung der Fascie werden die langen Rückenmuskeln im Schnittbereich in ihrer Faserrichtung vorsichtig stumpf auseinandergezogen. In den so entstandenen Schlitz wird das letzte keilförmig gestaltete Viertel Hoden hineingebracht. Die Fascie wird mit der Tunica albuginea des Hodens vereinigt und die Hautwunde geschlossen. Ergebnis: Das Transplantat heilte primär ein. Am 20. IX. Entfernung. Geringe Schwartenbildung um das Hodenstück. Histologische Untersuchung ergibt: Zelltod des dermatogenen Anteils und teilweise Erhaltung der Zwischensubstanz. Geringe Leukocytenwanderung (siehe Abb. 2).

20. IX. 1922. Hund B. Mittelgroßer Rüde. Mischrasse. Scopolamin-Morphiumvorbereitung. Äthernarkose. Exstirpation der Hoden in gleicher Weise wie bei 1.

Versuch 8. Injektion der Substanz eines Viertels Hoden in das Scrotum des am 15. VIII. kastrierten Hundes A. Ergebnis: Makroskopisch ist eine leicht hyperämische Zone in der Gegend der Transplantation bei der Entnahme am 1. X. erkennbar. Kein Hämatom. Mikroskopisch ist noch, allerdings vorwiegend nekrotisches, Hodengewebe erkennbar, umgeben von mäßiger Rundzelleninfiltration. Vereinzelte Extravasate von roten Blutkörperchen.

Versuch 9. Injektion der Substanz von einem Viertel Hoden in Muskulatur des Rückens von Hund A. Excision des Bezirkes am 1. X. Der makroskopische Befund zeigt keinerlei Abweichungen. Bei Untersuchungen mehrerer in Paraffin eingebetteter Blöcke findet sich an einzelnen Stellen noch teilweise lebendes Hodengewebe (Abb. 5). Die Schwierigkeit des Auffindens von eingespritztem Gewebe in der Muskulatur ist nicht zu unterschätzen. Besonders beim Hunde erschwert die außerordentliche Verschieblichkeit der Haut auf der Rückenfaszie das Auffinden eines gesuchten Muskelbezirkes.

Versuch 10. Injektion der Substanz eines Viertels Hoden in Subcutangewebe des Hundes A. Ergebnis: Am 1. X. findet sich bei histologischer Untersuchung eine ziemlich starke Rundzelleninfiltration und vereinzelt Reste von Hodengewebe, deren Nekrose stärker ist als bei der intramuskulären Überpflanzung bei Versuch 9.

Versuch 11. Injektion der Substanz eines Viertels Hoden zwischen die Häute des Ohres von Hund A. Ergebnis: Schon makroskopisch bestand einige Zeit nach

der Einspritzung an der Injektionsstelle eine geringe Entzündung. Zu einer Fistelbildung oder einer Ausstoßung des Transplantates kam es nicht. Die histologische Untersuchung zeigt eine lebhaft Rundzelleninfiltration, von dem Organgefüge des Hodens ist nichts mehr erkennbar. Aus dem Versuche geht hervor, daß, wenn die Technik der Einspritzung von Hodengewebe zwischen die Ohrhäute zwecks leichter Beobachtung des Transplantates und bequemer Injektion beibehalten werden soll, man mit viel geringeren Mengen von Hodensubstanz arbeiten muß, um die Vorteile der Hodeninjektion aufrechtzuerhalten. Es gelingt sonst nicht, das eingespritzte Gewebe in genügend dünner Schicht und ohne Spannung in dem straffen Subcutangewebe zu verteilen.

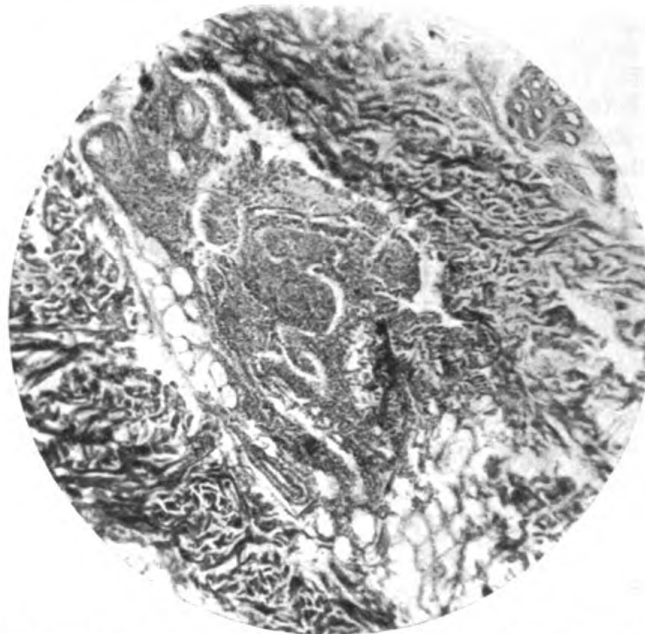


Abb. 5. Hodensubstanz durch Injektion intramuskulär auf Kastraten überpflanzt. Untersuchung nach 11 Tagen (Versuch 9).

Versuch 12. Überpflanzung von einem Viertel Hoden im *Stück* subcutan auf Hund A. Excision am 1. X. Die Einheilung verlief primär. Das Hodenstück erwies sich bei der Entnahme als stark geschrumpft. Die Untersuchung ergibt eine nahezu vollständige Nekrose des dermatogenen Zellanteils bei teilweiser Erhaltung der Zwischensubstanz. Geringe Leukocytenwanderung am Rande des Transplantates.

Versuch 13. Überpflanzung von einem Viertel Hoden im *Stück* in die Muskulatur des Rückens in der oben beschriebenen Technik auf Hund A. Hoden heilt primär ein. Entfernung am 1. X. Die Schrumpfung des Hodens erscheint geringer als die bei Versuch 12. Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Randabschnitte noch zum Teil erhalten sind, während das Zentrum noch völlig nekrotisiert ist (siehe Abb. 1).

Versuch 14 und 15. Der restliche halbe Hoden wird in feinste Scheiben geschnitten und diese Scheiben erst ins Subcutan- und zweitens zwischen Muskulatur und Fascie der Rückenmuskulatur implantiert. Die subcutan verpflanzte Hodenscheibe heilte unter Fistelbildung ein. Das Transplantat befand sich am 1. X. noch im Körper. Die histologische Untersuchung zeigte, daß es vollständig

nekrotisiert ist. Starke Leukocyteinwanderung, kein Zwischengewebe mehr zu differenzieren. Die Einheilung der zwischen Muskulatur und Fascie implantierten Hodenscheibe gelang nicht, es kam zur Fistelbildung, und das Transplantat wurde nach 3 Tagen ausgestoßen.

Am 1. X. 1922 wurde Milzsubstanz beim Hund A. auf mittelgroße Hündin C. nach der Injektionsmethode überpflanzt.

Versuch 16. Einspritzung der geschabten Milzsubstanz in das Subcutangewebe der Rückenmuskulatur. Das leicht zerfließliche Milzgewebe läßt sich sehr leicht injizieren.

Versuch 17. Einspritzung der Milzsubstanz in die Rückenmuskulatur.

Versuch 18. Einspritzung der Milzsubstanz durch die Bauchdecken hindurch intraperitoneal. Bei der Sektion der Hündin am 5. XI. ließ sich keinerlei Milzsubstanz mehr nachweisen.

Am 3. XI. 1922 sollte die Hündin C. zur Autotransplantation ihrer Schilddrüse benutzt werden. Scopolamin-Morphiumvorbereitung. Äthernarkose. Querschnitt am Halse. Freilegung der länglichen, durch keinen Isthmus miteinander verbundenen Schilddrüsenlappen. Die Lappen werden derartig exstirpiert, daß ein Teil ihrer Hinterwand stehen bleibt wegen der bekannten, beim Hunde besonders schwer zu vermeidenden Gefahr der Mitentnahme der Epithelkörper. Die derbe an Bindegewebe sehr reiche Schilddrüse des Hundes erwies sich als sehr schwer schabbar. Sie ließ sich vermittels der Paraffinspritze nicht injizieren. Für Schilddrüsentransplantationsversuche vermittels der Injektionsmethode dürfte sich also der Hund nicht eignen. Der andere unverletzte Lappen der Schilddrüse wurde

Versuch 19 im Stück in die Rückenmuskulatur überpflanzt. Die Hündin kam 2 Tage später, am 5. XI., ad exitum. Vorher wurde Zittern und Krämpfe beobachtet. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß trotz der beobachteten Vorsicht die Epithelkörper verletzt waren. Der überpflanzte Schilddrüsenlappen war übrigens nicht primär eingeheilt.

Da die Injektion von Schilddrüsensubstanz beim Hunde sich als nicht möglich erwies, wurde untersucht, wie sich die menschliche Schilddrüse in dieser Beziehung verhält.

Versuch 20. Am 10. XI. wird von einer Strumaresektion herstammende Schilddrüsensubstanz geschabt und vermittels Injektion in die Muskulatur des Hundes B. überpflanzt. Sowohl das Schaben des Gewebes wie die Injektion machte keinerlei Schwierigkeiten. Der betreffende Muskelbezirk wurde gleich darauf excidiert und histologisch untersucht. Es zeigte sich, daß die Schilddrüsensubstanz in gewünschter Weise zwischen den Muskelfasern sich verteilte.

Versuch 21. In die andere Seite der Rückenmuskulatur des Hundes D. wurde am selben Tage ebenfalls menschliche Schilddrüse injiziert. Es entsteht weder eine Fistelbildung noch ist eine entzündliche Infiltration im Verlaufe der nächsten Tage erkennbar. Die histologische Untersuchung ergibt eine mäßige Leukocytenansammlung in den Injektionsbezirken, von dem eingespritzten Schilddrüsenengewebe sind noch Spuren auffindbar, die, wie nicht anders zu erwarten war, völlig nekrotisch waren. Am 28. XI. wurden dem Hunde D., mittelgroßer Rüde, Mischrasse, nach Scopolamin-Morphiumvorbereitung in Äthernarkose beide Hoden exstirpiert. Überpflanzung teils autoplastisch, teils homoioplastisch auf Hund E., mittelgroßer Rüde von Mischrasse.

Versuch 22. Injektion von einem Viertel Hodensubstanz zwischen die Häute des rechten Ohres des Spenders. Ergebnis: Nach 3 Tagen Excision dieser Stelle

des Ohres. Histologische Untersuchung ergab teilweise Nekrose des Transplantates, geringe Leukocytenwanderung.

Versuch 23. Injektion von einem Viertel Hodensubstanz an einer anderen Stelle zwischen die Ohrhäute des rechten Ohres des Spenders. Excision dieses Bezirkes nach 10 Tagen. Die histologische Untersuchung ergab nahezu völlige Nekrose der Hodensubstanz.

Versuch 24. Injektion von einem Viertel Hodensubstanz in das rechte Ohr des Hundes E. Excision des Bezirkes nach 4 Tagen. Histologische Untersuchung: Teilweise Nekrose, das Bild unterscheidet sich nicht wesentlich von dem des Versuches 22.



Abb. 6. Hodensubstanz autoplastisch intramuskulär mittels Injektion überpflanzt. Untersuchung nach 4 Tagen (Versuch 28).

Versuch 25. Injektion von einem Viertel Hodensubstanz zwischen die Ohrhäute des Hundes E. Excision des Bezirkes nach 10 Tagen. In der Zwischenzeit Fistelbildung, Eiterung, entsprechendes histologisches Bild. Von Hodensubstanz ist nichts mehr erkennbar.

Versuch 26. Injektion von einem Achtel Hodensubstanz zwischen die Ohrhäute des linken Ohres des Spenders. Untersuchung nach 10 Tagen. Geringere Rundzelleninfiltration als bei der Einspritzung größerer Hodenmengen, trotzdem aber sehr ausgedehnte Nekrose des überpflanzten Gewebes.

Versuch 27. Einspritzung von einem Achtel Hodensubstanz zwischen die Ohrhäute des linken Ohres von Hund E. Untersuchung nach 10 Tagen. Nahezu völliger Zelltod. Die Nekrose erscheint ausgedehnter als bei Versuch 26.

Versuch 28. Injektion von der halben Hodensubstanz in die Muskulatur von Hund E. Entfernung nach 4 Tagen. Die histologische Untersuchung ergibt, daß die Hodensubstanz noch in großem Umfang erhalten ist, wenn auch die Nekrotisierungsprozesse bereits beginnen und besonders bei dem spermatogenen Zellanteil deutlich erkennbar sind (Abb. 6).

Versuch 29. Injektion von Hodensubstanz in die Rückenmuskulatur von Hund E. Entfernung ebenfalls nach 4 Tagen. Auch hier findet sich noch lebendes Hodengewebe, wenngleich die Nekroseerscheinungen nicht zu übersehen sind (Abb. 7).

Versuch 30. Ein noch übriges Viertel Hodenstück wird im *ganzen* intramuskulär auf den Spender überpflanzt in der oben beschriebenen Technik. Es heilt nicht primär ein und wurde am 10. Tage ausgestoßen.

Am 21. XII. wurden Überpflanzungen der Hoden von Hund E. auf den Kastraten D. in der üblichen Technik vorgenommen.

Versuch 31. Injektion kleinster Mengen von Hodenbrei zwischen die Ohrblätter von Hund D. Die Entfernung nach 8 Tagen ergibt ausgedehnte Nekrosen,



Abb. 7. Hodensubstanz homoioplastisch durch Injektion in Muskulatur überpflanzt. Entnahme nach 4 Tagen (Versuch 29).

an einzelnen Stellen ist aber noch die Konfiguration der Hodenkanälchen erkennbar.

Versuch 32. Injektion geringer Hodenmengen zwischen die Ohrblätter von Hund D. Entfernung nach 12 Tagen. Die histologische Untersuchung ergibt völligen Zelltod und Leukocyteinwanderung.

Versuch 33. Injektion von Hodensubstanz in die Rückenmuskulatur des Hundes E. Nach 4 Wochen findet sich keine Hodensubstanz mehr, weder makroskopisch noch mikroskopisch.

Versuch 34. Injektion der Substanz eines Viertel Hodens durch die Bauchdecken hindurch in die Bauchhöhle des Kastraten D. Bei der Sektion am 20. XII. sind trotz sorgfältigsten Absuchens der ganzen Peritonealhülle keinerlei Spuren des überpflanzten Hodens erkennbar. Das Peritoneum ist überall glatt und spiegelnd. Der überpflanzte Hoden ist demnach resorbiert.

Versuch 35. Injektion von einem Viertel Hodensubstanz in die Muskulatur des Kastraten D. Bei der genauen histologischen Untersuchung nach der Entnahme am 20. gelingt es, noch einzelne Hodenreste aufzufinden. Sie sind zwar zum großen

Teil nekrotisiert, aber noch nicht vollständig abgestorben. Einzelne Hodenkanälchen sind noch der Form nach deutlich erkennbar, und Zwischengewebe ist anscheinend noch am Leben. Mäßig starke Leukocytenwanderung. Es ist dies das beste Ergebnis unserer Hodenüberpflanzung vermittels der Injektionstechnik (Abb. 8).

Versuch 36. Überpflanzung von einem Viertel Hoden im Stück in die Rückenmuskulatur des Hundes D. Das überpflanzte Stück wird am 20. I. entnommen. Es war primär eingeheilt. Die histologische Untersuchung ergibt eine nahezu vollständige Nekrose des spermatogenen Zellanteils und auch ein weitgehendes Absterben der Zwischensubstanz mit Leukocytenwanderung.

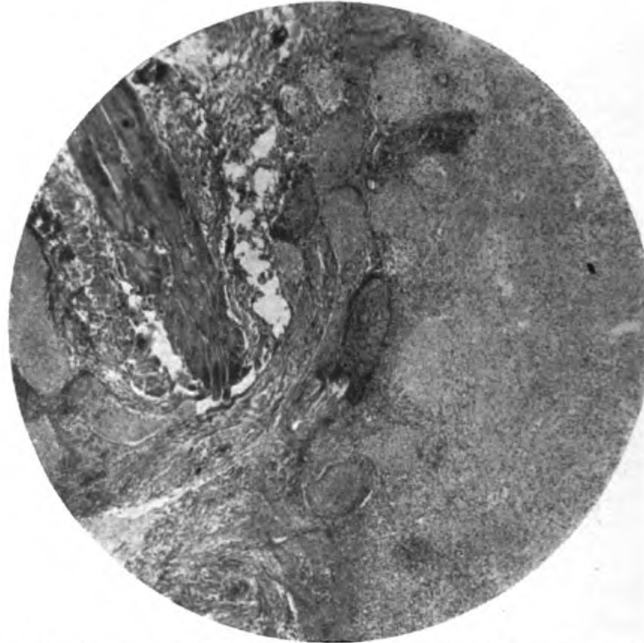


Abb. 8. Hodensubstanz durch Injektion intramuskulär homoioplastisch auf Kastraten transplantiert (Versuch 35). Befund nach Ablauf von 4 Wochen.

Versuch 37. Überpflanzung zweier, möglichst dünner Hodenscheiben in die Rückenmuskulatur des Hundes D. Nach Ablauf einiger Tage kommt es zur Fistelbildung. Die entnommene Hodenscheibe erweist sich als völlig nekrotisiert.

Versuch 38. Überpflanzung einer dünnen Hodenscheibe auf den Spender subcutan. Die Hodenscheibe heilte nicht ein, sondern wurde in wenigen Tagen ausgestoßen.

Versuch 39. Überpflanzung einer dünnen Hodenscheibe intramuskulär auf den Spender. Das intramuskulär verpflanzte Stück heilte ein, die histologische Untersuchung ergibt abermals die vollständige Nekrose.

Tabelle.

Hodenüberpflanzungen im Stück.

	Eingeheilt	Gefistelt	Ausgestoßen
Subcutan	1	1	1
Intramuskulär.	3	1	2
Intraperitoneal	1	—	—

Hodenüberpflanzungen durch Injektion.

	Eingeheilt	Gefistelt	Ausgestoßen
Subcutan bzw. subfascial.	11	—	1
Intramuskulär.	6	—	—
Intraperitoneal	3	—	—
In Milz.	1	—	—
In Leber	1	—	—

Unsere Protokolle bestätigen, daß Hodenimplantationen, nach einem der bisher üblichen Verfahren verpflanzt, nicht ganz selten zur Fistelbildung und zur Ausstoßung des Transplantates führen (s. Tabelle). Diese Gefahr wird durch die Injektionsmethode fast ganz behoben. Bei *intramuskulärer* Verpflanzung haben wir in keinem Falle Fistelbildung beobachtet. Nie kam es zur Ausstoßung des Transplantates. Die subcutane Injektionsüberpflanzung lieferte nicht ganz so gute Ergebnisse. Intraperitoneale Injektionen und Einspritzungen in Milz und Leber nach Anlegung einer kleinen Laparotomie wurden ebenfalls ohne Ausnahme reizlos vertragen.

Was das Fortleben der injizierten Hodensubstanz im Körper des neuen Wirtes anbelangt, so geht das Injektionsmaterial ebenso wie bei der Überpflanzung im Stück nach einer gewissen Zeit des Überlebens zugrunde. Nach wenigen Tagen war der Beginn der Nekrose deutlich erkennbar, nach Ablauf von 14 Tagen war sie bereits sehr vorgeschritten. Ob hierbei toxische Einflüsse der körperfremden Eiweißstoffe zusammen mit der Auslösung einer Immunitäts- oder Anaphylaxiereaktion oder osmotische Störungen durch verschiedene Salzkonzentrationen (*Schöne*) oder ungenügende Ernährung eine Rolle spielen, können wir nicht sagen. Die Schnelligkeit des Eintretens der Nekrose und damit die Dauer des Überlebens der Transplantate wechselte. Autoplastisches Material lebte zwar etwas länger, viel größer war aber seine Widerstandskraft gegenüber homoioplastischem Material jedoch nicht; eine gewisse Rolle schien uns auch der Organhunger des Kastraten zu spielen. In unserem gelungensten Versuch (35) konnten wir noch nach 4 Wochen geringe Mengen überlebenden Hodengewebes nachweisen, *nach* Ablauf dieser Frist war in keinem Fall injiziertes Hodengewebe mit Sicherheit erkennbar. Keine erhebliche Rolle spielte die Wahl des Mutterbodens, ob Milz, Leber, Peritoneum, Subcutangewebe oder Muskulatur. Die besten Resultate ergab uns die intramuskuläre Überpflanzung.

Die Resorption des injizierten Hodens erfolgt schneller als bei der Implantation ganzer Hoden oder größerer Stücke. Um so intensiver müßte klinisch die Wirkung der Überpflanzung in Erscheinung treten. Unsere Tierversuche lieferten in dieser Beziehung keine Ergebnisse. Die Beobachtungszeiten waren zu kurz, der ganze Versuchsplan auch nicht auf die Lösung dieser Frage zugeschnitten. Im übrigen kann diese Frage mit Sicherheit nur am Menschen entschieden werden.

Die Mitteilungen über klinische Erfolge der Hodentransplantation, von denen einige eingangs der Arbeit referiert wurden, sind so zahlreich, daß man über ihre Resultate nicht einfach zur Tagesordnung übergehen kann. Daß Dauererfolge der Hodenüberpflanzung *nicht* auf der Wirkung fortlebender Hodensubstanz beruhen können, erscheint uns nach den Ergebnissen unserer Überpflanzungsversuche an Hunden sicher. Die Frage, ob Resorption oder Suggestion die Gründe für kurzdauernde funktionelle Erfolge darstellen, ist damit jedoch noch nicht entschieden. *Haberland* hat meiner Meinung nach recht, wenn er bezweifelt, daß es gelingt, bei der Hodenüberpflanzung in der bisherigen Technik die Suggestion auszuschließen, wie dies *Pfeiffer* für seinen Fall behauptet. Wohl ist das, aber bei der *Injektionsmethode* möglich. Spritzt man den Pat. zu verschiedenen Zeiten indifferente Flüssigkeit und Hodensubstanz wechselnd ein, dann muß es an der etwaigen Verschiedenheit der Reaktionen sich erweisen, was es mit der Wirksamkeit der Hodenüberpflanzung auf sich hat. Die Harmlosigkeit der Hodentransplantation durch Injektion konnten wir auch beim Menschen bereits nachweisen. Die Injektion wurde intraglutäal vorgenommen. Näheres überschreitet den Rahmen dieser Arbeit.

Sollte es auf dem angegebenen Wege nachgewiesen werden, daß die Hodenüberpflanzung in der Tat, also durch Resorption, die gewünschten Wirkungen hat, so bliebe noch die Frage zu lösen übrig, ob solche Erfolge auch durch Überpflanzung von frischen Leichenhoden oder von Tierhoden erzielt werden können. Ich erinnere an die Erfolge, die *A. Gregory* durch Implantation von Leichenhoden und *Lydston* durch Überpflanzung sogar längere Zeit aufbewahrter Leichenhoden (24 Std. nach dem Tode entnommen, 30 Std. im Eisschrank aufbewahrt) erzielt haben wollen. Ähnliches gilt auch von der Überpflanzung tierischer Hoden auf den Menschen, Versuche, wie sie z. B. von *Falcone* und *Lichtenstern* vorgenommen wurden und zu denen auch *Voronoff* auf Grund seiner Experimente rät. *Haberland* ist ebenfalls der Meinung, daß man diese Versuche machen soll, „das heteroplastische Material geht selbstverständlich zugrunde, aber auch das Hodentransplantat von der gleichen Tierart und von demselben Individuum, trotzdem haben wir positive Erfolge, die etwas besser sind als die Verfütterung von Hodenpräparaten“.

Jedenfalls erscheint die Transplantation von Hodengewebe in der Form vermittelt eines operativen Eingriffes nicht mehr angebracht, da ihr gegenüber die Injektion die mannigfaltigen mitgeteilten Vorzüge bietet.

Man muß auf Grund unserer Resultate annehmen, daß etwaige Erfolge der Hodenüberpflanzung zeitlich begrenzt sein müssen, und zwar auch bei der Implantation im Stück. Die von einer Anzahl Autoren be-

richteten Dauererfolge (s. Beginn der Arbeit) erscheinen nicht möglich, wenn man eine organische Einwirkung annimmt. Um so wichtiger ist es, daß wir in der Überpflanzung durch Injektion ein Verfahren besitzen, das ohne die Unannehmlichkeiten eines operativen Eingriffes beliebig oft wiederholt werden kann, sofern wir von der Materialfrage zunächst absehen.

Die Methode der Injektionsüberpflanzung ist nicht nur beim Hoden, sondern auch bei allen anderen Geweben, besonders bei allen Drüsen mit innerer Sekretion, z. B. den Ovarien, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Milz, dem Knochenmark anwendbar. Auch die Überpflanzung von Muskelgewebe kann unter Umständen zum Zwecke der Blutstillung verwandt werden. Schilddrüsensubstanz und Milzsubstanz heilen bei Injektion ebenso reaktionslos ein wie Hodensubstanz, 6 derartige Überpflanzungen wurden zusammen mit den Hodenimplantationen an unseren Versuchshunden vorgenommen und sind in den Versuchsprotokollen mitgeteilt.

Die Hodentransplantation und wohl auch jede andere Transplantation einer Drüse und eines Gewebes mit innerer Sekretion bedeutet nichts anderes als die parenterale Einverleibung eines Materialdepots, das unter den günstigsten Bedingungen dieser Transplantation eine gewisse Zeit (bis zu mehreren Wochen) am Leben bleibt. Es ist anzunehmen, daß in dem Zeitraum der Resorption die wirksamen spezifischen Bestandteile von dem Körper aufgenommen werden, der daraus den entsprechenden Nutzen zieht.

Ist das richtig, und uns erscheint das auf Grund unserer Ausführungen und Versuche wahrscheinlich, so ist die rationellste Form der Organtransplantation wie überhaupt jede Organtherapie die Injektionsüberpflanzung eines lebendigen Organbreies. Es ist ohne weiteres klar, daß die Verpflanzung von kompakter Masse durch einen operativen Akt gegenüber der Injektion keine Vorteile hat und neben technischen, oben bereits erwähnten Nachteilen vor allem den besitzt, daß sie wegen der Größe des operativen Aktes, in der Wiederholung höchstens auf wenige Male beschränkt, in ihrer Wirkung also nur auf einen kurzen Zeitraum ausgedehnt werden kann. Es ist zweitens klar, daß die Zufuhr von innersekretorischen Drüsen durch den Verdauungskanal mit einem weitgehenden, die Wirkung schwer beeinträchtigenden, wenn nicht gar vernichtenden Abbau der hochorganisierten Stoffe verbunden sein muß, und es ist drittens klar, daß die Einverleibung von *Organextrakten* durch Injektion nur einen Teil der Wirkung entfalten kann, die zudem in kurzer Zeit wieder abgeklungen sein muß.

So erscheint die Injektionstherapie lebendigen Organbreis als das rationellste Verfahren. Schwierigkeiten macht nur die Frage der Materialgewinnung. Es ist nicht Aufgabe dieser Arbeit, hierauf im einzelnen

einzugehen; vielleicht könnte ein sorgfältiges Konservierungsverfahren, die weitgehende Verwendung von Leichenmaterial oder die Benutzung von Tiermaterial, aus der Verlegenheit helfen.

Nehmen wir an, daß die Materialfrage in dem einen oder anderen Sinne eine Lösung fände, so bestände nunmehr durchaus die Möglichkeit, daß man mit Hilfe der Organinjektion einem Kranken, der an dem Ausfall einer Drüse mit innerer Sekretion leidet — z. B. einem Impotenten —, durch in monatlichen Intervallen ausgeführte Injektionen von Organbrei durch Jahrzehnte hindurch einen Ersatz der fehlenden inneren Sekretion verschaffen könnte. Daß sich in dieser neu geschaffenen Möglichkeit sowohl in bezug auf den Hoden wie in bezug auf die anderen Drüsen mit innerer Sekretion weitgehende, ja uferlose Spekulationen knüpfen lassen, sei erwähnt, wobei die Warnung nicht unterbleiben mag, sich nicht ohne die verlässliche Leitung sorgfältiger und wissenschaftlich gesichteter Experimente in diesem, durch seine Mystik Forscher und Laien gleich anziehendem Gebiete zu verlieren.

Zusammenfassung.

1. Beim Hunde in der bisher üblichen Technik autoplastisch oder homoioplastisch transplanter Hoden nekrotisierte stets nach Ablauf mehrerer Wochen, die Randabschnitte häufig langsamer als das Zentrum. Besonders schnell ging der spermatogene Anteil zugrunde.

2. Hodensubstanz (übrigens auch Schilddrüse und Milz) wurde mittels Injektion subcutan, subfascial, intramuskulär, intraperitoneal, in Milz und Leber verpflanzt. Auch bei dieser Art der Transplantation kam es nur zu einer wechselnd langen Zeit eines „relativen“ Lebens. Die Resorption nekrotisierten Gewebes erfolgte ziemlich rasch, 4 Wochen nach der Überpflanzung konnte kein Hodengewebe mehr histologisch nachgewiesen werden.

3. Da es nicht anzunehmen ist, daß beim Menschen die Aussichten für das Gelingen von Hodentransplantationen besser sind als beim Hunde, so können die vielfach behaupteten guten Erfolge der Hodenimplantation, falls sie überhaupt durch eine organische Einwirkung bedingt sind, nur durch Resorption erklärt werden.

4. Die Vorzüge der Injektionsüberpflanzung gegenüber der bisher geübten Überpflanzung des ganzen oder zerstückelten Organs sind: 1. Ersatz der bisher nötigen Operation durch eine einfache Injektion, 2. Vermeidung der Infektionsgefahr und damit der Ausstoßung des Transplantates, 3. denkbar größte Schonung des Mutterbodens, 4. Schaffung zahlreicher gut ernährter Randabschnitte, 5. schnellere Resorption von abgestorbenen Teilen des Transplantates, 6. Möglichkeit der Ausschaltung der Suggestion.

5. Es erscheint sinngemäß, die bisher beim Menschen übliche Technik

der Hodentransplantation durch die Injektionsüberpflanzung zu ersetzen. Dasselbe gilt auch für die Überpflanzung anderer Drüsen mit innerer Sekretion, besonders der Schilddrüse. Der intramuskulären Injektion ist der Vorzug zu geben.

Literaturverzeichnis.

- Bazy*, A propos des greffes ovariennes. Rev. internat. méd. et de chirurg. **32**, Nr. 10. 1921; Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. u. ihre Grenzgeb. **15**, 449. 1922. — *Blum*, W., Ist die Verjüngung nach der Prostataktomie als „Steinach-effekt“ aufzufassen? Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 1. — *Bolognesi*, G., Transplantations testiculaires seminiferes et interstitielles. Journ. d'urol. **12**, Nr. 3. 1921. — *Bruyne*, Fr. de, Über die klinische Überpflanzung an Ovariumgewebe. Vlaamsch geneesk. tijdschr. **3**, Nr. 2, S. 37. 1922. — *Cenna*, M. et *Charles Morgan*, Testicle transplantation; report and demonstration of a case. Illinois med. journ. **40**, Nr. 3, S. 228. 1921. — *Dejace*, L., Les greffes testiculaires. Scalpel **73**, Nr. 39, 1920. Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **11**, 247, 1921. — *Enderlen*, Über Hodentransplantation beim Menschen. Méd. Klinik 1921, Nr. 48, S. 1439. — *Falcone*, *Roberto*, Über die Implantation der interstitiellen Drüse. Rif. med. **36**, Nr. 51. Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **12**, 98. 1921. — *Haberland*, Experimentelle Untersuchungen am Hoden nebst klinischen Bemerkungen. Arch. f. klin. Chirurg. **123**, 67. 1923. — *Haberland*, Zur Frage der freien Hodentransplantation. Zentralbl. f. Chirurg. 1921 Nr. 28. — *Hammesfahr*, Zur Kritik der Hodentransplantation. Zentralbl. f. Chirurg. 1923, Nr. 1. — *Klose*, H., Methodik der Exstirpation und Verpflanzung der Keimdrüsen. In Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. — *Kreuter*, C., Hodentransplantation und Homosexualität. Zentralbl. f. Chirurg. 1922, Nr. 16, S. 538. — *Lexer*, Die freien Transplantationen. 1919. — *Lichtenstern*, *Robert*, Die freie Hodentransplantation beim Menschen. Zeitschr. f. urol. Chirurg. **6**. 1921 (Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **14**, 219. 1921). — *Lichtenstern*, *Robert*, Die Dauererfolge der Hodentransplantation beim Menschen. Hundertjahrfeier Deutscher Naturforscher und Ärzte in Leipzig 1922. Zentralbl. f. Chirurg. 1923, Nr. 7. — *Loeb*, *Leo*, Heterotransplantation von Nieren. Journ. of med. research **42**, Nr. 2. 1921. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **14**, 371. — *Lydston*, G. F., Two remarkable cases of testicle implantation. New York med. journ. **113**, Nr. 6, S. 232. 1921. — *Mühsam*, *Richard*, Endergebnisse der Hodenüberpflanzung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40. — *Mühsam*, *Richard*, Weitere Mitteilungen über Hodenüberpflanzung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13. — *Mutschenbacher*, *Th. v.*, IX. Ungar. Chirurgenkongreß. Zentralbl. f. Chirurg. 1923, Nr. 6. — *Pariser*, *Kurt*, Über Rejuven, ein Steinachpräparat. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 41, S. 1384. — *Pfeiffer*, *Ernö*, Ein Fall von Homosexualität, geheilt durch Hodentransplantation. (Ungarisch.) Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **15**, 123. — *Pfeiffer*, *Ernö*, IX. Ungar. Chirurgenkongreß. Zentralbl. f. Chirurgie 1923, Nr. 6. — *Rohleder*, Hodeneinpflanzung bei Prostatismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 7. — *Rouville y Copen*, Betrachtungen über 2 Fälle von Autotransplantation der Ovarien beim Menschen. Semana méd. **27**, Nr. 35. 1920. Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **10**, 540. — *Totsuka*, *B.*, Über die Organtransplantation durch Gefäßnaht. Chir. Univ.-Klinik, Tokio. Zeitschr. d. japan. chirurg. Ges. **22**, Nr. 7. 1921. Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **17**, 41. — *Voronoff*, *Sergio*, Über Organtransplantation. (Spanisch.) Siglo méd. **68**, Nr. 3. 1921. Ref. Zentralorgan f. d. ges. Chirurg. **17**, 82. 1922.